

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Metrocreme 0,75 %

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 g Creme enthält 7,5 mg Metronidazol.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält 100 mg Cetylstearylalkohol, 22 mg Benzylalkohol (E 1519) und bis zu 37,5 mg Polysorbat 60 (E 435) pro Gramm Creme.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Creme

Weißer Creme

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Anwendung auf der Haut bei mäßig ausgeprägter entzündlicher papulopustulöser Rosazea

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Zweimal täglich (morgens und abends) auf die betroffenen Hautbereiche auftragen.

Klinisch signifikante Ergebnisse, d. h. eine Linderung einer mäßig ausgeprägten Rosazea, werden nach dreiwöchiger Therapiedauer beobachtet. Entsprechend der Ausprägung der Rosazea und des Krankheitsverlaufes wird die weitere Behandlungsdauer vom Arzt bestimmt. Die durchschnittliche Behandlungsdauer beträgt 12 Wochen. Sollte sich in dieser Zeit keine deutliche Besserung einstellen, ist die Behandlung mit Metrocreme zu beenden. Die empfohlene Behandlungsdauer sollte nicht überschritten werden. Wenn jedoch ein eindeutiger Nutzen erkennbar ist, kann vom verordnenden Arzt je nach Schweregrad der Erkrankung eine Fortsetzung der Therapie für weitere 3 bis 4 Monate in Erwägung gezogen werden. In klinischen Studien wurde eine topische Therapie mit Metronidazol bei Rosazea bis zu 2 Jahre lang fortgeführt.

Eine unnötige und längere Anwendung von Metrocreme sollte vermieden werden.

Ältere Patienten

Die Dosierung muss bei älteren Patienten nicht angepasst werden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Metrocreme bei Kindern und Jugendlichen ist nicht erwiesen. Die Anwendung von Metrocreme bei Kindern und Jugendlichen wird daher nicht empfohlen.

Art der Anwendung

Zur Anwendung auf der Haut.

Metrocreme dünn auf die betroffenen Hautstellen auftragen.

Die Haut sollte vor der Anwendung von Metrocreme mit einem milden Mittel gereinigt werden. Die Patienten können nach dem Auftragen nicht komedogene und nicht adstringierende Kosmetika anwenden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Der Wirkstoff Metronidazol ist ein Nitroimidazolabkömmling. Daher sollte bei Patienten mit schweren Leberschäden, Störungen der Blutbildung sowie Erkrankungen des Zentral- oder peripheren Nervensystems vor der Behandlung mit Metrocreme eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung durchgeführt werden.

Jeder Kontakt von Metrocreme mit den Augen und Schleimhäuten ist zu vermeiden.

Während der Behandlung mit Metrocreme sollte eine Sonnen- und UV-Lichtbestrahlung der betroffenen Haut vermieden werden. Da Metronidazol bei UV-Exposition zu einem inaktiven Metaboliten umgewandelt wird, nimmt die Wirksamkeit signifikant ab. Phototoxische Nebenwirkungen hingegen wurden in klinischen Prüfungen nicht beobachtet.

Beim Auftreten von lokalen Reizerscheinungen sollte Metrocreme weniger häufig angewendet oder abgesetzt werden. Nach dem Abklingen dieser Hautreaktionen kann auf Anweisung des Arztes ein erneuter Behandlungsversuch erfolgen.

Die Evidenz lässt darauf schließen, dass Metronidazol bei bestimmten Tierspezies kanzerogen ist. Bisher gibt es keine Evidenz für eine kanzerogene Wirkung beim Menschen (siehe Abschnitt 5.3).

Cetylstearylalkohol kann örtlich begrenzt Hautreizungen (z. B. Kontaktdermatitis) hervorrufen. Benzylalkohol (E 1519) kann allergische Reaktionen und leichte lokale Reizungen hervorrufen. Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen mit anderen topisch applizierten Präparaten sind nicht bekannt.

Da die systemische Verfügbarkeit von Metronidazol nach topischer Applikation gering ist, ist eine Wechselwirkung mit systemisch verabreichten Medikamenten unwahrscheinlich (siehe Abschnitt 5.2).

Nach oraler Gabe von Metronidazol wurden Wechselwirkungen mit Disulfiram und mit Alkohol (Antabus-Effekt) sowie Warfarin und anderen Cumarin-verwandten Antikoagulanzen (Verlängerung der Prothrombinzeit) beobachtet. Eine gleichzeitige Anwendung von Metrocreme mit Antikoagulanzen sollte daher vermieden werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Sicherheit einer Anwendung von Metronidazol in der Schwangerschaft ist nicht ausreichend belegt. Insbesondere für die Frühschwangerschaft liegen widersprüchliche Berichte vor. Einige

Studien haben Hinweise auf eine erhöhte Fehlbildungsrate ergeben. Das Risiko möglicher Spätfolgen, einschließlich des kanzerogenen Risikos, ist bisher nicht geklärt.

Im Falle einer uneingeschränkten Anwendung von Nitroimidazolen durch die Mutter besteht für das Ungeborene bzw. Neugeborene das Risiko einer Krebsauslösung oder Erbgutschädigung. Gesicherte Hinweise für eine Schädigung des Embryos oder Feten gibt es bislang nicht. In tierexperimentellen Studien zeigte Metronidazol keine teratogenen Eigenschaften (siehe Abschnitt 5.3).

Während der Schwangerschaft sollte Metrocreme nur eingesetzt werden, wenn andere Therapiemöglichkeiten keinen Erfolg bringen.

Stillzeit

Nach oraler Gabe erreicht Metronidazol in der Muttermilch Konzentrationen, die mit denen im mütterlichen Plasma vergleichbar sind. Obwohl die Blutspiegel bei kutaner Applikation von Metrocreme signifikant niedriger sind als solche, die durch orale Einnahme von Metronidazol erreicht werden, sollte bei stillenden Müttern eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob entweder das Stillen zu unterbrechen oder die Behandlung mit Metrocreme abubrechen ist. Dabei sollte die Wichtigkeit der Behandlung für die Frau berücksichtigt werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Nicht zutreffend.

4.8 Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden spontan gemeldet und sind innerhalb jeder Systemorganklasse in der Reihenfolge ihrer Häufigkeit nach folgender Konvention angegeben:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$)

Sehr selten ($< 1/10\,000$)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Häufig: trockene Haut, Erythem, Pruritus, Hautbeschwerden (Brennen, Schmerzen an der Haut/Stechen), Hautreizung, Verschlechterung der Rosazea

Häufigkeit nicht bekannt: Kontaktdermatitis, Hautabschuppung, Schwellung des Gesichts

Erkrankungen des Nervensystems

Gelegentlich: Hypästhesie, Parästhesie, Dysgeusie (metallischer Geschmack)

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Gelegentlich: Übelkeit

Nach topischer Anwendung von Metrocreme kann sich im Bereich der Auftragsstelle eine Kontaktdermatitis entwickeln, die sich als Brennen, Prickeln und Rötung äußert.

Eine Kontaktallergie auf den Wirkstoff und die sonstigen Bestandteile kann sich in Form von Juckreiz, Rötung und Blasenbildung im gesamten Bereich und darüber hinaus (sog. Streureaktionen) entwickeln, der mit der Creme in Kontakt war.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bei sachgemäßer Anwendung von Metrocreme ist keine Überdosierung möglich.

Es wurden keine toxischen Wirkungen nach oraler Gabe am Tier gefunden in Dosierungen, die mit der Einnahme des Inhaltes von 2 Tuben durch ein 12 kg schweres Kind bzw. von 12 Tuben durch einen Erwachsenen mit 72 kg Körpergewicht vergleichbar sind.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Chemotherapeutika zur topischen Anwendung, ATC-Code: D06BX01

Wirkmechanismus

Metronidazol gehört zur Stoffgruppe der Nitroimidazole. In empfindlichen Protozoen und strikt anaerob wachsenden Bakterien wird es reduziert, wobei Acetamid und N-(2-Hydroxyethyl)-oxamidsäure gebildet werden. Durch Interaktion mit der DNA kommt es zur Hemmung der Nukleinsäure-Synthese der betroffenen Mikroorganismen, was zum Absterben dieser Erreger führt. Es besteht keine Parallelresistenz zu anderen antibakteriellen Wirkstoffen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Bioverfügbarkeitsstudien an Patienten, die wegen Rosazea mit Metrocreme behandelt wurden, zeigten, dass die systemische Wirkstoffbelastung gering ist. Nach einmaliger topischer Anwendung von 7,5 mg Metronidazol (entsprechend 1 g Metrocreme) im gesamten Gesichtsbereich liegen die maximalen Serumkonzentrationen zwischen 14,8 - 54,4 ng/ml (mittlerer maximale Serumkonzentration 32,9 ng/ml). Die mittleren maximalen Konzentrationen entsprechen weniger als 0,5 % der mittleren maximalen Serumkonzentration, die nach oraler Aufnahme von 250 mg Metronidazol ($c_{\max} = 7\,248$ ng/ml, Bereich 4 270 – 13 970 ng/ml) gefunden wurde. Metronidazol wird kaum an Serumprotein gebunden und verteilt sich gut in alle Körper-Kompartimente. Die niedrigste Konzentration findet sich im Fettgewebe. Metronidazol wird zum größten Teil über die Niere ausgeschieden, teils unverändert, teils nach metabolischer Oxidation und Konjugation.

Nach oraler Applikation wird Metronidazol rasch und nahezu vollständig resorbiert mit maximalen Serumspiegeln nach 1 bis 2 Stunden. Bei rektaler Applikation stehen ca. 80 % der Substanz systemisch zur Verfügung, wobei das Maximum im Serum nach ca. 4 Stunden erreicht wird. Nach vaginaler Applikation können nur ca. 20 % im Serum gefunden werden, wobei das Maximum hier noch später, nach 8 bis 24 Stunden, erreicht wird. Die Serumhalbwertszeit beträgt ca. 8 (6 bis 10) Stunden. Im menschlichen Organismus werden verschiedene Metaboliten gebildet. Hauptmetaboliten sind der Hydroxymetabolit (1-(2-Hydroxyethyl)-2-hydroxymethyl-5-nitroimidazol) und der „saure“ Metabolit (2-Methyl-5-nitroimidazol-1-yl-essigsäure).

Ca. 80 % der Substanz werden über die Niere ausgeschieden, wobei der nicht metabolisierte Anteil weniger als 10 % ausmacht. Geringe Mengen (ca. 6 %) werden auch über die Leber ausgeschieden. Niereninsuffizienz verlängert die Ausscheidung nur unwesentlich. Bei schwerer Leberinsuffizienz ist mit einer verzögerten Elimination zu rechnen. Die Halbwertszeit kann bei Patienten mit stark

eingeschränkter Leberfunktion bis auf 30 Stunden verlängert sein. Die Proteinbindung liegt unter 20 %. Das scheinbare Verteilungsvolumen beträgt etwa 36 l.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Die akute Toxizität ist an Mäusen bei zwei Applikationsarten geprüft worden. Die LD₅₀-Werte betragen bei oraler Zufuhr 3 800 mg/kg Körpergewicht, bei intraperitonealer Zufuhr 3 950 mg/kg Körpergewicht. Die akute Toxizität ist danach sehr gering.

Akute Vergiftungen beim Menschen sind nicht bekannt geworden. Der toxische Blutspiegel wird mit 200 µg/ml angegeben, das ist zehnfach höher als bei bestimmungsgemäßer oraler Therapie.

Am Kaninchen ließen sich nach einmaliger kutaner Applikation von Metrocreme auf normale und abradierte Haut unter Okklusivbedingungen über 24 Stunden keine hautreizenden Eigenschaften nachweisen.

Subakute Toxizität

Nach kutaner Applikation von Metrogel am Kaninchen über einen Zeitraum von 13 Wochen mit der bis zu 100-fachen therapeutischen Humandosis (13 mg/kg KG/Tag) wurden keine toxischen Effekte nachgewiesen. Mit Metrocreme wurden keine weiteren präklinischen Studien durchgeführt, da pharmakokinetische Untersuchungsergebnisse beim Menschen belegten, dass die Bioverfügbarkeit nach kutaner Applikation für die Creme- und Gel-Formulierung vergleichbar ist.

Nach kutaner Applikation von Metrogel (2 ml/kg KG/Tag auf 10 % der Körperoberfläche) und vergleichbaren Formulierungen an der Ratte über 4 Wochen fand man bei männlichen Tieren eine klinisch nicht relevante Abnahme weißer Blutzellen. Weitere Laborwertänderungen wie leichte Abnahme der Kaliumwerte und leichte Zunahme der Natriumwerte wurden ebenfalls als toxikologisch unbedeutend eingestuft. Makroskopisch und histologisch wurden keine präparatbezogenen Veränderungen nachgewiesen.

In chronischen Toxizitätsstudien konnten bei Gabe von Metronidazol über 26 bis 80 Wochen bei Ratten keine Nebenwirkungen festgestellt werden. Erst bei Dosen von 300 bis 600 mg/kg Körpergewicht und Tag traten Testisdystrophien und Prostataatrophien auf. Toxische Effekte bei Hunden bei Gabe von 75 mg/kg Körpergewicht und Tag äußerten sich in Form von Ataxien und Tremor. Bei Untersuchungen an Affen zeigte sich nach einer einjährigen Gabe von 45, 100 bzw. 225 mg/kg Körpergewicht und Tag eine dosisabhängige Zunahme von Leberzelldegenerationen.

Als niedrigste toxische Dosis bei 8 Wochen langer kontinuierlicher, oraler Zufuhr bei Menschen wurden 18 mg/kg/Tag angegeben. Insgesamt seltene Nebenwirkungen sind cholestatische Hepatose und periphere Neuropathien.

Mutagenität

Metronidazol wirkt in Bakterien nach Nitroreduktion mutagen. Methodisch valide Untersuchungen ergaben keine Hinweise auf eine mutagene Wirkung in Säugerzellen *in vitro* und *in vivo*. Untersuchungen an Lymphozyten von Patienten, die mit Metronidazol behandelt wurden, erbrachten keine relevanten Hinweise auf DNA-schädigende Wirkungen.

Kanzerogenität

Zu Metronidazol liegen Hinweise auf tumorigene Wirkungen an Ratten und Mäusen vor. Erwähnenswert ist insbesondere die erhöhte Rate an Lungentumoren nach oraler Gabe an Mäusen. Ein Zusammenhang mit einem genotoxischen Wirkmechanismus scheint nicht gegeben, da nach Gabe hoher Metronidazoldosen in transgenen Mäusen in verschiedenen Organen inklusive der Lunge keine erhöhten Mutationsraten festgestellt wurden.

Nach intraperitonealer Gabe von Metronidazol (15 µg/g Körpergewicht) über 4 Wochen an der haarlosen Maus wurde eine Zunahme von UV-induzierten Hauttumoren beobachtet.

Die Aussagekraft dieser Befunde zur Kanzerogenität für die kutane Rosazea-Behandlung mit Metrocreme beim Menschen ist unklar, zumal es beim Menschen nach jahrzehntelanger systemischer Metronidazol-Anwendung keine Hinweise für ein erhöhtes Krebsrisiko gibt. Dennoch sollten die Patienten angewiesen werden, eine direkte Sonnenlichteinstrahlung auf die behandelten Hautareale möglichst zu vermeiden.

Reproduktionstoxizität

Tierversuche haben bei Ratten bis zu Dosen von 200 mg/kg Körpergewicht und bei Kaninchen bis zu 150 mg/kg Körpergewicht pro Tag keine teratogenen Effekte oder andere embryotoxische Wirkungen ergeben.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Emulgierendes Wachs (Cetylstearylalkohol (Ph.Eur.), Polysorbat 60 (E 435))
Sorbitol-Lösung 70 % (nicht kristallisierend) (Ph.Eur.)
Glycerol
Isopropylpalmitat
Benzylalkohol (E 1519)
Milchsäure (20%ige Lösung) (zur pH-Werteinstellung)
Gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Im unversehrten Behältnis

5 g: 2 Jahre
15 g, 30 g und 50 g: 3 Jahre

Nach Anbruch des Behältnisses

3 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.
Tube fest verschlossen halten.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Versiegelte Aluminiumtuben mit Schraubkappen aus Polypropylen

Packungsgrößen:

Tuben zu 5 g, 15 g, 30 g und 50 g Creme.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Galderma Laboratorium GmbH
Toulouser Allee 23a
40211 Düsseldorf
Telefon: 0800 5888850
Telefax: 0211 63558270
E-Mail: kundenservice@galderma.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

54118.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 18. Juli 2003
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 19. Mai 2009

10. STAND DER INFORMATION

12.2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig